

# EL COMPLEX mTORC1: modulador clau de l'envelliment



### TOR (TARGET OF RAPAMYCIN)

és una proteïna quinasa serina /treonina altament conservada a les cèl·lules eucariotes. A les cèl·lules de mamífer: **mechanistic TOR (mTOR)**. És el nucli de dos complexos estructural i funcionalment diferents: **mTORC1** i **mTORC2**.

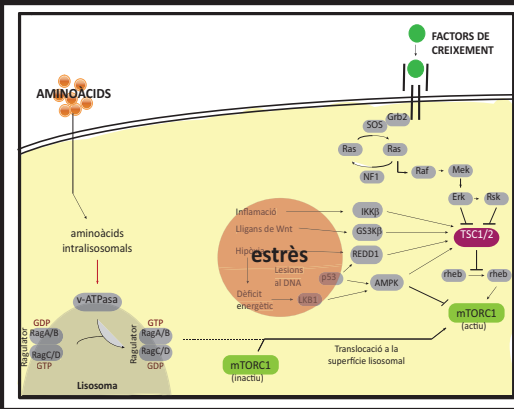
**mTORC1** és el complex més caracteritzat i el paper que sembla desenvolupar a la cèl·lula és el de **SENSOR DE L'ESTAT NUTRICIONAL**.

### XARXA DE SENYALITZACIÓ DE mTORC1

El complex mTORC1 regula varietat de processos biològics a través de la fosforilació de diferents proteïnes.

Els substrats més caracteritzats són **4E-BP1** i **S6K1**, implicats principalment en l'increment de la transcripció de mRNA i la síntesi de proteïnes.

L'activitat del complex mTORC1 està dirigida al **creixement i la proliferació cel·lular** en condicions de disponibilitat de nutrients.



### REGULACIÓ DEL COMPLEX mTORC1

La xarxa nucleada per mTORC1 integra senyals intra i extracel·lulars sobre la disponibilitat d'aminoàcids, factors de creixement, oxigen, energia i altres tipus d'estress.

L'heterodímer tuberous sclerosis 1/2 (**TSC1/2**) és un regulador negatiu clau del complex que actua a través de la fosforilació i consegüent inactivació de Rheb GTPasa, que interacciona de forma directa amb mTORC1 i estimula la seva activitat quinasa.

Els factors de creixement desencadenen cascades de senyalització que acaben amb la inactivació de TSC1/2. En canvi, en situacions d'estress cel·lular degut a hipòxia o manca d'energia, la senyalització desencadenada finalitza amb l'activació de TSC1/2.

Al contrari que els altres estímuls, els aminoàcids no modulen TOR a través del complex TSC1/2. La molècula v-ATPasa actuarà com a sensor dels aminoàcids que s'acumulen al lumen dels lisosomes i activa les Rag-GTPases. L'activació de mTORC1 per part de Rheb es donaria amb la seva translocació a la superfície lisosomal quan és reclutat pels heterodimers actius RagA/B:RagC/D.

### INDUCCIÓ DE L'AUTÒFÀGIA en condicions de manca nutricional

Sota condicions de forta privació nutricional, la inhibició de les rutes biosintètiques sembla ser insuficient per al manteniment cel·lular i l'autòfagia es veu induïda ràpidament, esdevinent un mecanisme crític per a l'obtenció de nutrients i energia.

La inhibició de la molècula mTORC1 induïx l'autòfagia a través de la de-repressió del complex quinasa iniciador de l'autòfagia, ULK. El complex ULK promou la formació de l'autòfagoma a través de la seva translocació a determinats dominis del reticle endoplasmàtic (RE), es desconeix amb certesa, però, si les membranes de l'autòfagoma provenen directament del RE. El restabliment del nivell d'aminoàcids reactiva la molècula TOR i, doncs, finalitza l'autòfagia, constituint-se d'aquesta manera un bucle de retroalimentació.

### ÚS I EFECTES DE LA RAPAMYCINA

Usos terapèutics aprovats de la rapamicina (i els seus derivats):

- tractament contra el rebuig post-trasplacional.
- tractament antitumoral
- prevenció de re-estenosis després d'una angioplastia.

Inhibició del creixement cel·lular no desitjat

L'administració de rapamicina s'ha vist relacionada amb l'increment del temps de vida en *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* i *Drosophila melanogaster*.

### ESTUDIS 2009 EN MODELS MURINS

(Institut Nacional de l'Envel·liment, EUA)

L'administració de rapamicina en ratolins amb 600 dies d'edat (l'equivalenta a 60 anys en humans) d'ambdós sexes i genèticament heterogenis té com a resultat:

- (1) l'extensió del temps de vida mitjà en un 33%.
- (2) el perllongament de l'esperança de vida màxima en un 12%.

Estudis de seguiment han demostrat que no es dona un increment significatiu de l'esperança de vida quan l'administració de la rapamicina s'inicia a edats més primerenques (9 mesos). L'anàlisi dels ratolins subjectes a tractament permet inferir que la rapamicina endarrerix el procés d'envel·liment de manera que la major part de les causes normals de morbiditat i mort apareixen posteriorment.

### INHIBICIÓ DE mTORC1 EN LA LLUITA CONTRA L'ENVELLIMENT

**Malalties neurodegeneratives.** En models animals per a la malaltia de Parkinson, s'observa lligam entre aquesta inhibició i la resistència a mort cel·lular per part de les neurones dopaminèrgiques. El progrés de la malaltia d'Alzheimer també es veu dilatat quan els models murins per a la malaltia es sotmeten a la inhibició de mTORC1. La repressió del complex mTORC1 no es limita a aportar beneficis a nivell fisiològic, sinó també a nivell funcional: un tractament crònic amb rapamicina en ratolins normals mostra una millora de la funció cognitiva en els organismes joves, així com un retard en el progrés de la demència en organismes en edat adulta. Els resultats d'aquest estudi, en el qual el tractament amb el fàrmac tenia una durada de 4 mesos, suggereixen que el bloqueig de mTORC1 promou la millora en l'aprenentatge espacial i la memòria en murins adults.

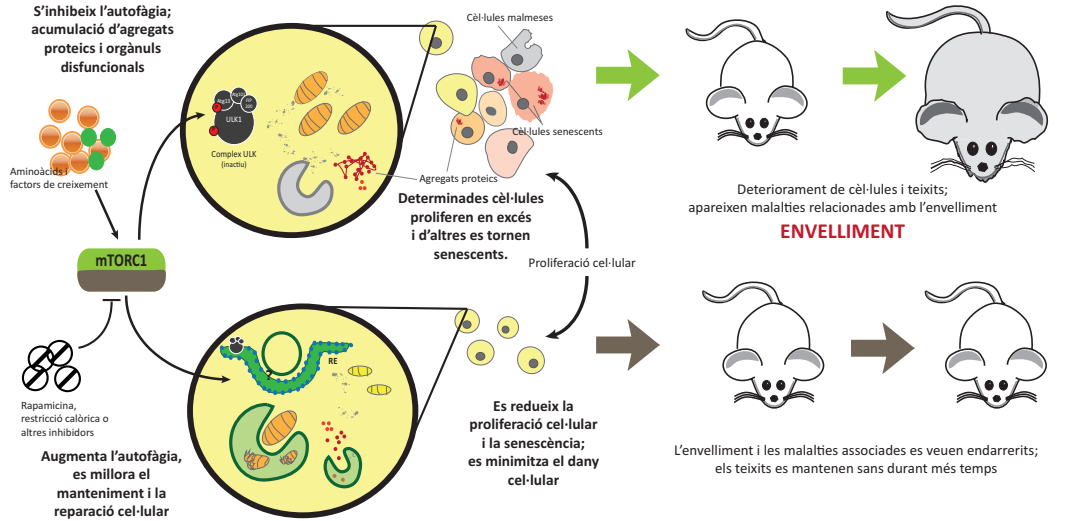
**Càncer.** Al 2007, l'ús de rapamicina s'aprova en el tractament de carcinoma renal i, recentment, un anàleg de la rapamicina, everolimus, ha estat aprovat per al tractament del Complex de la Tuberosclerosi Múltiple. Els resultats a nivell d'estudis clínics en humans en tumors no sòlids no han estat tant significatius.

**Malalties cardíaques.** Estudis en ratolins i peix zebra mostren una reducció en les cardiopaties quan són tractats amb rapamicina. En models murins de constricció aòrtica, el tractament té com a resultat la reducció de l'hipertrofia.

**Malalties metabòliques i obesitat.** Modificacions genètiques en la xarxa de senyalització de mTORC1 en models murins permeten observar resistència a l'obesitat induïda per l'edat. Els resultats obtinguts en models murins amb el tractament amb rapamicina, però, es veuen relacionats amb l'aparició de resistència a la glucosa, un increment de la resistència a la insulina i desenvolupament de hiperlipidèmia. En humans sotmesos a tractament crònic amb rapamicina també s'observa l'aparició de desajustos metabòlics.

La inhibició de mTORC1 també s'ha relacionat amb altres efectes beneficiosos en patologies com la retinopatia associada a l'edat i la degeneració macular associada a l'edat.

L'augment de l'esperança de vida màxima (mitja de l'edat del 10% de la població que més temps viu) es tradueix com a retard en l'envel·liment de la població.



### CONCLUSIONS

Els mecanismes de creixement cel·lular i d'envel·liment es troben fortament relacionats a nivell molecular: **el creixement és la causa de l'envel·liment.**

La velocitat d'envel·liment és dinàmica i està subjecte a alteracions en la disponibilitat de nutrients.

L'autòfagia es proposa com a sistema dinàmic de reciclatge que subjau potencialment els efectes beneficiosos de la inhibició de mTORC1, contribuint a la renovació cel·lular i l'homeòstasi.

La molècula mTOR ha de ser considerada de gran potencialitat terapèutica:

- Possible diana per al tractament de patologies associades a l'envel·liment.
- Possible diana en la teràpia anti-envel·liment.

### L'AUTÒFÀGIA COM A MECANISME DE RENOVACIÓ CEL·LULAR

L'activitat continuada del complex mTORC1 dona lloc a una síntesi excessiva de proteïnes i creixement cel·lular. La inhibició de l'autòfagia permet l'acumulació de material nociu a l'interior de la cèl·lula. Té lloc un deteriorament de la funció cel·lular i s'afavoreix la senescència de les cèl·lules (que deixen de dividir-se però adquireixen una gran mida i esdevenen tòxiques per a les cèl·lules veïnes). El resultat a nivell d'organisme és l'envel·liment i l'aparició de malalties associades a aquest.

La inhibició de la molècula mTORC1 anul·la els efectes descrits. L'autòfagia permet la renovació cel·lular i els teixits es mantenen sans durant més temps. El resultat de la inhibició del complex és l'endarreriment de l'envel·liment.

### BIBLIOGRAFIA

1. Laplanté M, Sabatini D. (2012) mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 149: 274-294.
2. Johnson S, Rabinovitch P, Kaebler M. (2013) mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature 493: 338-345.
3. Mizushima N, Komatsu M. (2011) Autophagy: Renovation of cells and tissue. Cell 147: 728-741.
4. Lamming D, Ye L, Sabatini DM, Baur J. (2013) Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. JCI 123 (3): 980-989.
5. Harrison DE, Strong A, Sharp ZD, Nelson JF, Auste CM. (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 460: 392-395.
6. Haigis M, Yankner BA. (2010) The aging stress response. Mol. Cell 40: 333-344.